

**OPTIMASI TABLET *SUSTAINED RELEASE* TEOFILIN
DENGAN KOMBINASI MATRIK ETILSELULOSA 20 cP DAN
METILSELULOSA**

SKRIPSI



Oleh:

LALU MOH HAITAMI

K 100 060 013

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA
SURAKARTA
2010**

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Penyakit asma merupakan penyakit yang disebabkan oleh bronkus yang terlalu reaktif terhadap berbagai macam stimulus atau rangsangan, yang ditandai dengan banyaknya produksi mukus dan inflamasi (Kelly *and* Sorkness, 2005).

Teofilin merupakan salah satu senyawa yang dapat digunakan untuk mengatasi obstruksi saluran nafas. Diperlukan kadar 10-20mg/ml untuk menimbulkan efek (Anonim, 2000). Sudah banyak sediaan obat asma dibuat baik yang berbentuk sediaan padat (tablet), cair (injeksi), dan aerosol (inhaler). Namun demikian sebagian besar sediaan berupa sediaan konvensional yakni dosis pemakaian yang berkali-kali dalam sehari. Dalam hal ini bentuk sediaan lepas lambat (*sustained release*) atau lepas terkontrol (*controlled release*) lebih cocok dibandingkan bentuk sediaan konvensional, sebab bentuk sediaan lepas lambat dapat mempertahankan kadar terapeutik obat dalam darah dalam waktu yang lebih lama.

Formulasi sediaan lepas lambat diharapkan dapat menghasilkan konsentrasi obat dalam darah yang lebih seragam, kadar puncak yang tidak fluktuatif. Bentuk sediaan lepas lambat dapat menjamin kepuasan pasien terutama jika pasien kesulitan untuk mengkonsumsi obat secara berulang selama serangan asma akut (Bayomi *et al*, 2001).

Salah satu sistem dalam formulasi sediaan lepas lambat adalah sistem monolitik atau matrik yang diklasifikasikan menjadi dua kelompok yaitu matrik koloid hidrofilik dan matrik lipid atau polimer tidak larut (Collett *and* Moreton, 2002). Polimer hidrofilik secara luas digunakan dalam formulasi bentuk sediaan lepas lambat (*modified-release*) peroral. Berbagai macam polimer sintetik turunan selulosa diantaranya: etilselulosa (EC), hidroksipropil metilselulose (HPMC), polimetilmetakrilat, sodium-carboxymetilcellulose (NaCMC), dan bahan-bahan dalam berbagai alam seperti xanthan gum (XG), guar gum, chitosan; telah banyak digunakan penelitian (Gohel *and* Paschal, 2002).

Tahap penentu dalam mengontrol laju pelepasan obat dari matrik etilselulosa (EC) pada tablet *sustained release* adalah tingkat penetrasi cairan ke dalam matrik dan akan membentuk suatu porous atau pori, dimana obat akan keluar atau terdifusi melalui pori yang terbentuk dalam matrik (Lordi, 1986).

Pada penggunaan etilselulosa sebagai matrik tunggal, sudah menunjukkan pola pelepasan yang cukup baik, namun etilselulosa merupakan matrik yang memiliki kelarutan yang rendah sehingga penetrasinya kurang baik. Penambahan bahan yang larut air dapat digunakan untuk memodifikasi kecepatan pelepasan obat. Oleh karena itu perlu dikombinasi dengan matrik yang bersifat hidrofilik seperti metilselulosa sehingga dapat meningkatkan kelarutan dan penetrasinya.

Kombinasi etilselulosa dan metilselulosa diharapkan mampu menghasilkan sediaan tablet *sustained release* yang mengontrol pelepasan obat, sehingga dapat mempertahankan konsentrasi obat lebih lama dan tidak fluktuatif. Dengan demikian, pada penelitian ini akan diteliti pengaruh kombinasi matrik

etilselulosa 20cP dan metilselulosa terhadap sifat fisik dan pengontrolan pelepasan obat pada tablet *sustained release* menjadi lebih baik yang mengikuti orde nol.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah di atas, maka dapat dirumuskan beberapa permasalahan sebagai berikut:

1. Bagaimanakah pengaruh kombinasi matrik etilselulosa 20cP dan metilselulosa terhadap sifat fisik tablet *sustained release* teofilin dan bagaimana pola pelepasannya?
2. Pada kombinasi matrik etilselulosa 20cP dan metilselulosa dengan perbandingan berapa diperoleh sediaan tablet matrik *sustained release* teofiin dengan sifat fisik dan pelepasan yang optimum serta menghasilkan pola pelepasan teofilin yang mengikuti kinetika reaksi orde nol?

C. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh kombinasi matrik etilselulosa 20cP dan metilselulosa terhadap sifat fisik tablet matrik *sustained release* teofilin dan pola pelepasannya.
2. Mendapatkan perbandingan kombinasi matrik etilselulosa 20cP dan metilselulosa yang menghasilkan sediaan tablet matrik *sustained release* teofiin dengan sifat fisik dan pelepasan yang optimum serta menghasilkan pola pelepasan teofilin yang mengikuti kinetika reaksi orde nol?

D. Tinjauan Pustaka

1. Sediaan Lepas Lambat (*Sustained Release*)

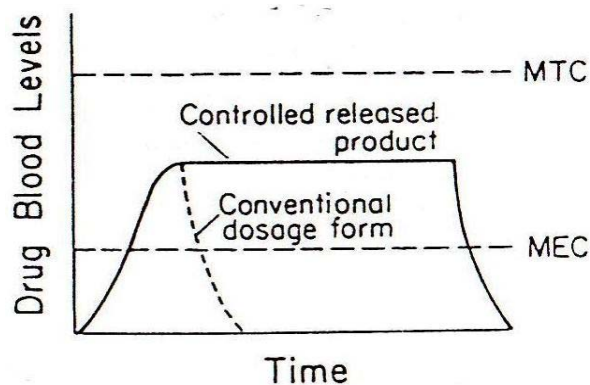
Beberapa bentuk sediaan padat dirancang untuk melepaskan obatnya ke dalam tubuh agar diserap secara cepat seluruhnya, sebaliknya produk lain dirancang untuk melepaskan obatnya secara perlahan-lahan supaya pelepasannya lebih lama dan memperpanjang kerja obat. Tipe obat yang disebutkan terakhir umumnya dikenal tablet atau kapsul yang kerjanya *controlled release*, *delayed-release*, *sustained-action*, *prolonged-action*, *sustained release*, *prolonged-release*, *timed-release*, *slow-release*, *extended-action* atau *extended-release* (Ansel, *et al* 1999).

Pada beberapa keadaan penyakit, bentuk sediaan obat yang ideal adalah mampu memberikan konsentrasi obat pada tempat aksi dicapai secara cepat dan kemudian secara konstan dipertahankan selama waktu pengobatan yang diinginkan. Pemberian obat dalam dosis yang cukup dan frekuensi yang benar maka konsentrasi obat terapeutik *steady state* di plasma dapat dicapai secara cepat dan dipertahankan dengan pemberian berulang dengan bentuk sediaan konvensional peroral. Namun terdapat sejumlah keterbatasan dari bentuk sediaan konvensional peroral (Collett *and* Moreton, 2002).

Adapun keterbatasan bentuk sediaan konvensional peroral adalah: melepaskan secara cepat seluruh kandungan dosis setelah diberikan, konsentrasi obat dalam plasma dan di tempat aksi mengalami fluktuasi sehingga tidak mungkin untuk mempertahankan konsentrasi terapeutik secara konstan di tempat aksi selama waktu pengobatan, fluktuasi konsentrasi obat dapat menimbulkan

overdosis atau *underdosis* jika nilai C_{\max} dan C_{\min} melewati jendela terapeutik obat. Pada obat dengan $t_{1/2}$ pendek membutuhkan frekuensi pemberian lebih sering untuk mempertahankan konsentrasi obat dalam jendela terapeutik, dan frekuensi pemberian obat yang lebih sering dapat menyebabkan pasien lupa sehingga dapat menyebabkan kegagalan terapi (Collett and Moreton, 2002).

Kebanyakan bentuk *sustained release* dirancang supaya pemakaian satu unit dosis tunggal menyajikan penglepasan sejumlah obat segera setelah pemakaiannya, secara tepat menghasilkan efek terapeutik yang diinginkan secara berangsur-angsur dan terus-menerus melepaskan sejumlah obat lainnya untuk memelihara tingkat pengaruhnya selama periode waktu yang diperpanjang, biasanya 8 sampai 12 jam. Keunggulan tipe bentuk sediaan ini menghasilkan kadar obat dalam darah yang merata tanpa perlu mengurangi pemberian unit dosis (Ansel, *et al*, 2005). Perbedaan profil pelepasan antara sediaan konvensional dan *sustained release* dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Profil kadar obat versus waktu yang menunjukkan perbedaan antara pelepasan sediaan konvensional dan pelepasan pada sediaan lepas lambat (Ansel, *et al*, 2005).

Keuntungan bentuk sediaan lepas lambat dibandingkan bentuk sediaan konvensional adalah sebagai berikut:

- a. Mengurangi fluktuasi kadar obat dalam darah
- b. Mengurangi frekuensi pemberian
- c. Meningkatkan kepuasan dan kenyamanan pasien
- d. Mengurangi efek samping yang merugikan
- e. Mengurangi biaya pemeliharaan kesehatan (Ansel *et al*, 2005).

Sedangkan kelemahan sediaan lepas lambat diantaranya adalah:

- a. Biaya produksi lebih mahal dibanding sediaan konvensional
- b. Adanya *dose dumping* yaitu sejumlah besar obat dari sediaan obat dapat lepas secara cepat
- c. Sering mempunyai korelasi *in vitro* – *in vivo* yang jelek
- d. Mengurangi fleksibilitas pemberian dosis
- e. Efektifitas pelepasan obat dipengaruhi dan dibatasi oleh lama tinggal di saluran cerna
- f. Jika penderita mendapat reaksi samping obat atau secara tiba-tiba mengalami keracunan maka untuk menghentikan obat dari sistem tubuh akan lebih sulit dibanding sediaan konvensional
- g. Tidak dapat digunakan untuk obat yang memiliki dosis besar (500 mg) (Ballard, 1978).

Beberapa faktor fisikokimia yang berpengaruh dalam pembuatan sediaan lepas lambat:

a. Dosis

Produk oral yang mempunyai dosis lebih besar dari 0,5 g sangat sulit untuk sediaan lepas lambat karena dengan dosis yang besar akan dihasilkan volume sediaan yang besar yang tidak dapat diterima sebagai sediaan oral

b. Kelarutan

Obat dengan kelarutan dalam air yang sangat rendah atau sangat tinggi, tidak cocok untuk sediaan lepas lambat. Obat yang kelarutannya tergantung pH, khususnya pH fisiologis akan menimbulkan masalah yang lain karena variasi pH dalam saluran cerna yang dapat mempengaruhi kecepatan disolusinya

c. Koefisien partisi

Obat yang mudah larut dalam air kemungkinan tidak mampu menembus membran biologis sehingga obat tidak sampai ke tempat aksi. Sebaliknya, untuk obat yang sangat lipofil akan terikat pada jaringan lemak sehingga obat tidak mencapai sel target, kedua kasus tersebut tidak diinginkan dalam sediaan lepas lambat

d. Stabilitas obat

Sediaan lepas lambat dirancang untuk dilepaskan dalam saluran *gastro intestinal*, sehingga obat yang tidak stabil dalam lingkungan isi cairan usus kemungkinan sulit untuk diformulasi dalam sediaan lepas lambat (Chang and Robinson, 1987).

Sedangkan faktor biologis yang berpengaruh pada pembuatan sediaan lepas lambat adalah sebagai berikut:

a. Absorpsi

Obat yang lambat diabsorpsi atau memiliki kecepatan absorpsi yang bervariasi sulit untuk dibuat sediaan lepas lambat. Sediaan oral batas terendah harga konstanta kecepatan absorpsinya sekitar 0,25/jam (dengan asumsi waktu transit di *gastro intestinal* 10-12 jam).

b. Distribusi

Obat dengan volume distribusi tinggi dapat mempengaruhi kecepatan eliminasinya sehingga obat tersebut tidak cocok untuk dibuat sediaan lepas lambat

c. Metabolisme

Sediaan lepas lambat dapat digunakan pada obat yang dimetabolisme secara luas asalkan kecepatan metabolismenya tidak terlalu tinggi

d. Durasi aksi

Obat dengan waktu paro yang pendek dan dosis besar tidak cocok untuk sediaan lepas lambat, sedangkan obat dengan waktu paro panjang sendirinya akan dapat mempertahankan kadar obat pada indeks terapetiknya sehingga tidak perlu dibuat sediaan lepas lambat.

e. Indeks terapetik

Obat dengan indeks terapetik yang sempit memerlukan kontrol yang teliti terhadap kadar obat yang dilepaskan dalam darah. Sediaan lepas lambat

berperan dalam mengontrol pelepasan obat agar tetap dalam indeks terapetiknya (Chang *and* Robinson, 1987).

Jadi pada umumnya obat-obat yang paling cocok digunakan mejadi produk *sustained release* adalah obat-obat yang memiliki laju absorpsi dan eksresi sedikit tinggi, obat yang dosisnya relatif kecil, obat yang tidak merata diabsorbsi dari saluran cerna dan obat yang digunakan untuk mengobati keadaan kronik dari pada akut (Ansel, *et al*, 2005)

2. Formulasi Sediaan Lepas Lambat

Tujuan dasar desain bentuk sediaan adalah untuk mengoptimumkan penyampaian obat, sehingga mencapai suatu ukuran kontrol dari efek terapi dalam menghadapi fluktuasi yang tidak tentu dalam lingkungan *in vivo* di mana pelepasan obat berlangsung. Ini biasanya dilakukan dengan memaksimumkan availabilitas obat, yaitu dengan berusaha mempertahankan suatu laju maksimum dan memperbesar absorpsi obat. Kontrol dari aksi obat melalui formulasi juga termasuk mengontrol bioavailabilitas untuk mengurangi laju absorpsi obat (Lordi, 1989). Ada dua syarat penting untuk membuat sediaan lepas terkendali yaitu menunjukkan keamanan dan kemanjuran serta menunjukkan adanya pelepasan obat secara terkendali.

Sediaan lepas lambat (*modified-release*) dapat diformulasi dalam sistem berikut ini:

a. Sistem monolitik atau matrik

Dalam sistem ini dapat diklasifikasikan dalam 2 kelompok, yaitu:

- 1) Matrik koloid hidrofilik, partikel obat didispersikan dalam suatu matrik yang larut (*soluble matrix*) dan obat dilepaskan ketika matrik terlarut atau mengembang.
- 2) Matrik lipid atau polimer tidak larut, partikel obat didispersikan dalam suatu matrik yang tidak larut (*insoluble matrix*) dan obat dilepaskan ketika pelarut masuk ke dalam matrik dan melarutkan partikel obat. Pelepasan obat tergantung kemampuan medium air untuk melarutkan *channeling agent* sehingga membentuk matrik yang porous dan berkelok-kelok. Partikel obat terlarut dalam medium air, dan mengisi porous yang dibentuk *channeling agent*, berdifusi keluar dari matriks.

b. Sistem terkontrol membrane atau *reservoir*

Dalam sistem ini membran berfungsi sebagai pengontrol kecepatan pelepasan obat dari bentuk sediaan. Agar obat dapat berdifusi keluar maka membran harus bersifat *permeable* terhadap obat misalnya dengan hidrasi air di saluran gastrointestinal, atau obat yang terlarut dalam komponen membran seperti plasticizer. Tidak seperti sistem matrik hidrofil, polimer membran tidak bersifat mengembang dan tidak mengalami erosi.

c. Sistem pompa osmotik (*osmotic pump*)

Pelepasan obat dari sistem pompa osmotik dikontrol oleh suatu membran yang mempunyai satu lubang (*hole*). Obat dimasukkan dalam suatu tablet inti yang bersifat larut air dan dapat melarutkan obat ketika kontak dengan air. Tablet inti disalut dengan suatu membran semipermeabel (dapat dilewati air yang masuk ke dalam tablet inti dan melarutkannya). Ketika tablet inti terlarut maka timbul

tekanan hidrostatik dan menekan larutan obat keluar melewati lubang membran (Collett *and* Moreton, 2002).

Dari beberapa macam sistem formulasi pada sediaan lepas lambat tersebut, salah satunya merupakan sistem matrik koloid hidrofilik. Sistem matrik koloid hidrofilik terdiri dari suatu campuran obat dan polimer hidrofilik yang dikempa. Sistem ini mampu mengembang, diikuti oleh erosi bentuk gel dan terdisolusi dalam media air. Pada saat komponen koloid hidrofilik kontak dengan air maka akan membentuk suatu lapisan matrik yang terhidrasi. Lapisan inilah yang mengontrol difusi air selanjutnya ke dalam matrik. Difusi obat melewati lapisan matrik terhidrasi mengontrol kecepatan pelepasan obat. Lapisan matrik terhidrasi bagian luar akan mengalami erosi sehingga menjadi terlarut, kecepatan erosi tergantung dari sifat koloid (Collett *and* Moreton, 2002).

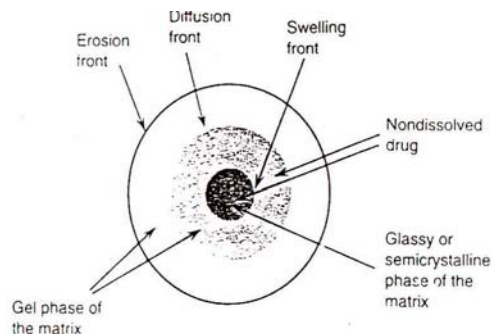
Secara umum matriks hidrofilik digunakan dalam jumlah 20-80%, tergantung jenis obat dan karakteristik pelepasan yang diinginkan. Matrik hidrofilik diantaranya adalah hydroxipofil metilselulose (HPMC), Natrium karboksimetil selulose (NaCMC), metilselulosa (MC), alginate, xanthan gum dan carbopol (Collett *and* Moreton, 2002).

Keuntungan-keuntungan sistem matrik koloid hidrofilik antara lain: konsepnya mudah, eksipien yang digunakan umumnya murah dan aman, dapat memperpanjang pelepasan obat, mudah tererosi (*erodible*), peralatan dan pembuatannya mudah dengan *direct compression* atau granulasi basah, dan dapat untuk menentukan jenis profil pelepasan obat: orde nol, orde satu dll (Collett *and* Moreton, 2002).

3. Pelepasan Obat Dari Matriks

Matrik adalah zat pembawa yang didalamnya obat tersuspensi secara merata, zat pembawa ini umumnya akan memperpanjang laju pelepasan obat (Shargel *and* Yu, 2005). Suatu matriks dapat digambarkan sebagai pembawa padat inert yang didalamnya obat tersuspensi (tercampur) secara merata. Karakteristik matrik dapat dibagi menjadi tiga yaitu: *insoluble, inert polymers* seperti polyethylene etilselulosa. *Insoluble, erodible polymers* seperti carnauba wax, castor wax. Polimer hidrofilik seperti metilselulosa, hidroksipropil metilselulosa (Lordi, 1986)

Sebagai contoh pada sistem matrik polimer hidrofilik yang bersifat larut air, polimer hidrofilik dicampur dengan obat dan bahan tambahan lain yang kemudian dikempa menjadi tablet, dalam kontak dengan cairan, air akan berpenetrasi ke dalam matrik mengubah polimer menjadi elastis, lapisan akan mengembang dan membentuk gel, obat dalam lapisan gel akan larut dan berdifusi keluar matrik. Pada waktu yang sama, polimer matrik juga akan terlarut (Wang *and* Sheneis, 2006).



Gambar 2. Skema Mengembangnya Matrik Polimer Hidrofilik dan Membentuk Gel, Kemudian Obat Pada Lapisan Gel akan Berdifusi Keluar Matrik (Wang *and* sheneis, 2006).

4. Evaluasi Sifat Fisik Tablet

a. Keseragaman bobot tablet

Tablet tidak bersalut harus memenuhi syarat keseragaman bobot yang ditetapkan dengan menimbang 20 tablet, menghitung bobot rata-rata tiap tablet. Jika ditimbang satu persatu, tidak boleh lebih dari dua tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari harga yang ditetapkan kolom A, dan tidak satu tabletpun yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih dari harga yang ditetapkan kolom B. Jika tidak mencukupi 20 tablet, dapat digunakan 10 tablet, tidak satu tabletpun yang bobotnya menyimpang lebih besar dari bobot rata-rata yang ditetapkan kolom A dan tidak satu tabletpun yang bobotnya menyimpang lebih besar dari bobot rata-rata yang ditetapkan kolom B (Anonim, 1979). Pada penetapan harga koefisien variasinya dapat ditetapkan dengan rumus:

$$CV = \frac{SD}{\bar{X}} \times 100\% \dots \dots \dots (1)$$

Tabel 1. Penyimpangan Bobot Rata-Rata Tablet dalam % (Anonim, 1979)

Bobot Rata-Rata	Penyimpangan Bobot Rata-Rata dalam %	Penyimpangan Bobot Rata-Rata dalam %
	A	B
25 mg atau kurang	15%	30%
26 mg sampai 150 mg	10%	20%
151 mg sampai 300 mg	7,5%	15%
Lebih dari 300mg	5%	10%

b. Kekerasan tablet

Pada umumnya semakin besar tekanan kompresi maka tablet semakin mampat, kekerasan tablet naik sehingga porositas tablet turun, akibatnya penetrasi air semakin sulit dan pelepasan zat aktif semakin sulit menurut persamaan Higuchi porositas berpengaruh terhadap pelepasan obat (Martin, dkk, 1993). Kekerasan adalah parameter yang menggambarkan ketahanan tablet dalam melawan tekanan mekanik seperti guncangan, kikisan, dan terjadi keretakan tablet selama pembungkusan, pengangkutan, pemakaian. Kekerasan ini dipakai sebagai ukuran dari tekanan pengempaan. Faktor yang mempengaruhi kekerasan tablet adalah tekanan kompresi dan sifat bahan yang dikempa. Kekerasan tablet biasanya 4-8 kg . Untuk *troches* dan tablet *sustained release* dikompresi dengan kekerasan 10-20 kg (Parrott, 1971).

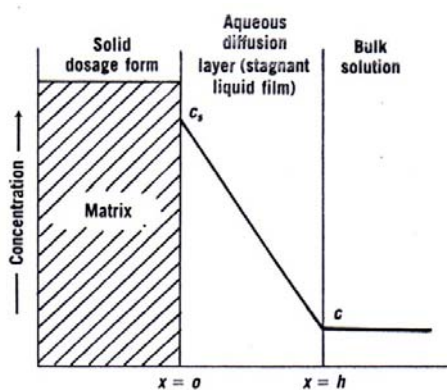
c. Kerapuhan tablet

Parameter lain dari ketahanan tablet dalam melawan pengikisan dan guncangan adalah kerapuhan. Besaran yang dipakai adalah % bobot yang hilang selama pengujian. Alat yang digunakan adalah *abrasive tester*. Faktor-faktor lain yang mempengaruhi kerapuhan antara lain banyaknya kandungan serbuk (*fines*). Kerapuhan diatas 1% menunjukkan tablet yang rapuh dan dianggap kurang baik (Banker, *et al*, 1986). Kerapuhan tablet dihitung dari pengurangan berat tablet akibat perlakuan, diungkapkan dengan persamaan berikut ini:

$$\text{Kerapuhan} = \frac{(\text{berat awal} - \text{berat akhir})}{\text{berat awal}} \times 100\% \dots\dots(2)$$

5. Disolusi

Disolusi atau pelarutan didefinisikan sebagai proses melarutnya suatu obat dari sediaan padat dalam medium tertentu, proses ini dikendalikan oleh afinitas zat padat terhadap larutan. Selain itu disolusi juga dikatakan sebagai hilangnya kohesi suatu padatan karena aksi dari cairan yang menghasilkan suatu dispersi homogen untuk ion molekuler, sedangkan kecepatan pelarutan atau laju pelarutan adalah kecepatan melarutnya zat kimia atau senyawa obat dalam suatu medium tertentu (Wagner, 1971). Proses disolusi terjadi dalam dua tahap, pertama terjadi pelepasan molekul obat dari permukaan zat padat penyusunnya ke permukaan cairan yang berbatasan dengan zat padat tersebut, selanjutnya diikuti dengan difusi dari permukaan ke medium. (Wang *and* Sheneis, 2006). Gambaran pelepasan obat dari matrik dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Disolusi Obat dari Suatu Padatan Matriks (Martin, *et al*, 1983)

Menurut Noyes dan Whitney yang mempelajari laju pelarutan obat-obat bentuk padat, langkah pelarutan meliputi proses pelarutan obat pada permukaan partikel padat yang membentuk larutan jenuh dikenal sebagai *stagnant layer*, kemudian berdifusi ke pelarut dari konsentrasi obat yang tinggi ke konsentrasi

obat yang rendah, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 3. Secara keseluruhan kecepatan disolusi dapat digambarkan oleh persamaan Noyes-Whitney yang mirip dengan hukum difusi Fick (Shargel *and* Yu, 2005). Hukum difusi Fick secara matematik dinyatakan sebagai berikut:

$$\frac{dW}{dt} = -D S \frac{dC}{dX} \quad \text{atau}$$

$$J = -D \frac{dC}{dX} \quad \dots\dots\dots (3)$$

Keterangan : J = fluks atau jumlah obat yang larut per satuan waktu melalui satu satuan luas permukaan dengan arah tegak lurus ($\text{mg.cm}^{-2} \text{det}^{-1}$)

D = tetapan kecepatan difusi ($\text{cm}^2 \text{det}^{-1}$)

dC/dX = gradien konsentrasi

Apabila tebal lapisan jenuh = h , maka jarak yang ditempuh oleh obat untuk berdifusi mencapai pelarut $dX = h$. Perubahan konsentrasi dC = perubahan kadar obat pada lapisan jenuh C_s , dan kadar obat yang terlarut dalam pelarut adalah C .

Substitusinya ke dalam persamaan Fick akan memberikan persamaan:

$$dW/dt = \frac{-DS}{h} (C_s - C) \quad \dots\dots\dots (4)$$

$$\frac{dC}{dt} = \frac{-DS}{Vh} (C_s - C) \quad \dots\dots\dots (5)$$

Jika $k' = D/V.h$ (karena masing-masing merupakan tetapan), maka persamaan ini identik dengan persamaan Noyes-Whitney (Parrott, 1971) yang secara matematik diungkapkan sebagai berikut:

$$\frac{dW}{dt} = -k' S (C_s - C) \quad \dots\dots\dots (6)$$

dW/dt = kecepatan disolusi, k' = tetapan kecepatan disolusi, S = luas permukaan total efektif partikel, C_s = konsentrasi obat pada lapisan jenuh, dan C = konsentrasi obat dalam pelarut (Parrott, 1971). Pada kondisi *sink* jika C_s jauh lebih besar dari C , maka kecepatan pelarutannya menjadi:

$$\frac{dW}{dt} = -k' S C_s \quad \dots\dots\dots (7)$$

Daya larut dan viskositas matrik polimer merupakan parameter yang dapat dimanipulasi untuk mengubah dan memodifikasi profil dan kecepatan pelepasan pada sistem matrik. Pelepasan obat dari polimer yang sangat larut dengan airnya tinggi seperti PVP maka kecepatan disolusinya akan cepat terjadi, untuk polimer dengan kelarutan rendah seperti HPMC maka pelarutannya akan lebih terkontrol dan kecepatan pelepasannya rendah (Wang *and* Sheneis, 2006).

6. Optimasi Model *Factorial Design*

Factorial design adalah desain pilihan yang digunakan dalam sebuah penelitian untuk menjelaskan efek dari beberapa faktor dan interaksinya terhadap respon yang dihasilkan (Bolton, 1997).

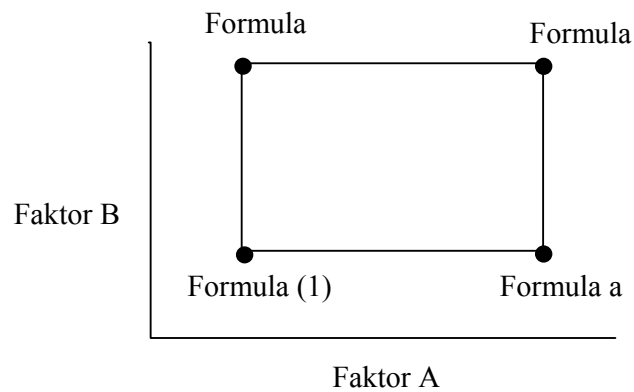
a. Faktor

Faktor merupakan variabel bebas yang memiliki dua level atau lebih, melingkupi level rendah dan level tinggi. Faktor adalah variabel yang ditetapkan, seperti waktu, suhu, dan macam bahan. Faktor dapat bersifat kualitatif atau kuantitatif. Faktor kuantitatif adalah faktor yang dapat ditetapkan harganya dengan angka, misalnya konsentrasi dapat diberi nilai 1%, 2% dan 3%, sedangkan faktor kualitatif dapat berupa perlakuan, diet, laboratorium, analisis, dan pelarut. Meskipun *factorial design* dapat memiliki satu atau lebih faktor, tapi hanya percobaan yang memiliki dua faktor atau lebih yang dipertimbangkan. Percobaan yang memiliki satu faktor lebih tepat dianalisis dengan anova (Bolton, 1997).

b. Level

Level adalah harga yang ditetapkan untuk faktor, sebagai contoh dari level adalah 30⁰C dan 50⁰C untuk faktor suhu; 0,1 M dan 0,3 M untuk faktor konsentrasi. Percobaan *factorial design* merupakan kombinasi dari faktor dan level (Bolton, 1997).

Factorial design yang paling sederhana adalah *design* yang didalamnya terdapat dua faktor yang dilakukan pada dua level atas dan rendah. Sering kali untuk mempermudah dalam *eksperimental design* digunakan diagram, pada *design* dengan dua faktor dan dua level (2^2) menggunakan diagram *square* seperti pada Gambar 4 (Armstrong and James, 1996).



Gambar 4. Factorial Design Model Square (Armstrong and James, 1996)

Pada penelitian ini dibuat dua level (jumlah EC dan MC), dan dua faktor (kombinasi EC dan MC), dengan rumus seperti pada Tabel 2:

Tabel 2. Penentuan Kombinasi Dua Level dan Dua Faktor Berdasarkan Factorial Design (Armstrong and James, 1996)

Kombinasi faktor	EC	MC
(1)	-	-
a	+	-
b	-	+
ab	+	+

Keterangan : (-) faktor pada level bawah, (+) faktor pada level atas

c. Efek

Efek adalah perubahan respon yang disebabkan oleh variasi level pada faktor. *Main effect* merupakan rata-rata respon efek suatu faktor yang diperoleh dari rata-rata level secara menyeluruh. *Main effect* untuk desain faktorial dengan dua level dan dua faktor dapat dihitung dengan rumus sebagai berikut (Bolton, 1997):

$$\text{Main effect faktor A} = \frac{a - (1) + ab - b}{2} \dots\dots\dots (8)$$

$$\text{Main effect faktor B} = \frac{b - (1) + ab - a}{2} \dots\dots\dots (9)$$

$$\text{Main effect interaksi AB} = \frac{(ab - b) - [a - (1)]}{2} \dots\dots\dots (10)$$

d. Interaksi

Interaksi adalah tidak adanya sifat aditifitas dari “penambahan efek-efek faktor”. Interaksi dapat bersifat sinergis atau antagonis. Sinergis artinya hasil interaksi tersebut mempunyai efek yang lebih besar dari penjumlahan efek masing-masing faktor, sebaliknya antagonis memiliki arti hasil tersebut memiliki efek yang lebih kecil dari penjumlahan masing-masing efek faktor (Bolton, 1997).

Hubungan antara respon (variabel tergantung) dengan komposisi (variabel bebas) dinyatakan dengan persamaan (Armstrong *and* James, 1996):

$$Y = B_0 + B_1 X_1 + B_2 X_2 + B_{12} X_1 X_2 \dots\dots\dots (11)$$

Y = respon

X₁, X₂ = fraksi dari tiap komponen

B₁, B₂ = koefisien regresi dari X₁, X₂, X₃

B₁₂ = koefisien regresi dari interaksi X₁-X₂

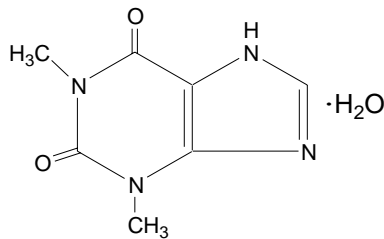
Factorial design dapat menjadi tehnik baik ketika digunakan untuk analisis yang bervariasi, karena pengukurannya dilakukan secara objektif pada faktor-faktor yang bervariasi dan dapat pula ditentukan interaksinya (Armstrong *and* James, 1996).

7. Monografi Bahan Aktif dan Bahan Tambahan

a. Teofilin

Teofilin mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₇H₈N₄O₂, dihitung terhadap zat yang dikeringkan. Pemerianya berupa serbuk

hablur, putih; tidak berbau, rasa pahit; stabil di udara. Sukar larut dalam air, tetapi lebih mudah larut dalam air panas; mudah larut dalam larutan alkali hidroksida dan dalam ammonium hidroksida; agak sukar larut dalam etanol, dalam kloroform dan dalam eter (Anonim, 1995).

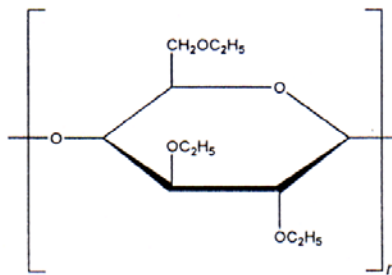


Gambar 5. Struktur Molekul Teofilin (Anonim, 1995)

Bentuk sediaan *modified release* umumnya ditujukan untuk mengurangi frekuensi pemberian, khususnya untuk pasien dengan *clearance* yang cepat dan juga untuk mengontrol *nocturnal asthma*. Biasanya dosis bentuk *modified-release* adalah 175-500 mg untuk 12 jam (Parfitt, 1999). Teofilin, sebagai bronkodilator, memiliki 2 mekanisme aksi utama di paru yaitu dengan cara relaksasi otot polos dan menekan stimulan yang terdapat pada jalan nafas (*suppression of airway stimuli*). Mekanisme aksi yang utama belum diketahui secara pasti. Diduga efek bronkodilasi disebabkan oleh adanya penghambatan 2 isoenzim yaitu phosphodiesterase (PDE III) dan PDE IV (Anonim, 2006). Obat ini memiliki waktu paro dalam plasma darah sekitar 7 jam (Tan dan Raharja, 2002). Penetapan kadar teofilin dapat dilakukan dengan spektrofotometri karena memiliki gugus kromofor yang berupa ikatan rangkap terkonjugasi, dengan $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ dalam 0,01N NaOH:630 pada 275nm (Auterhoff and Kovar, 2002)

b. Etilselulosa

Etilselulosa merupakan polimer rantai panjang dari β -anhidroglukosa yang tergabung bersama dengan *etil-linkages*. Nama lain dari etilselulosa adalah *aquacoat* ECD, *aqualon*; E462; *ethocel*; *surelease* dan nama kimia *cellulose ethyl ether*. Rumus molekul $C_{12}H_{23}O_6(C_{12}H_{22}O_5)_n C_{12}H_{23}O_5$ dan struktur molekul etilselulosa seperti pada Gambar 6 (Dahl, 2006).

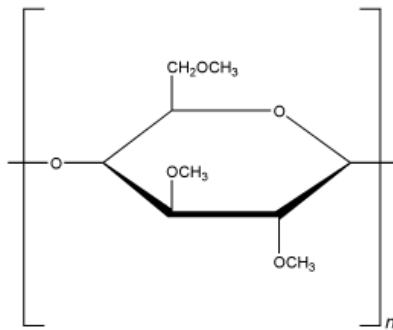


Gambar 6 : Struktur Molekul Etilselulosa (Dahl, 2006).

Banyak fungsi dari etilselulosa yakni sebagai *coating agent*; *tablet binder*, *tablet filler*; *viscosity-increasing agent*. Sebagai *sustained-release* tablet coating digunakan konsentrasi 3,0-20,0 %. Etilselulosa berbentuk serbuk putih kecoklatan, tidak berbau, tidak berasa dan bersifat mudah mengalir (*free flowing*). Tidak larut dalam air, gliserin dan propilenglikol (Dahl, 2006).

c. Metiselulosa

Beberapa nama lain metilselulosa antara lain *benecel*, *culminal* MC, E461, *methocel*, dan *metolose*. Sedangkan nama kimianya adalah *cellulose methyl ether*. Metilselulosa tidak berbau, tidak berasa, serbuk putih (Allen and Luner, 2006).



Gambar 7. Struktur Metilselulosa (Allen and Luner, 2006).

Dalam formulasi tablet, metilselulosa dengan viskositas rendah sampai medium digunakan sebagai pengikat, metilselulosa dapat ditambahkan baik dalam bentuk serbuk maupun larutan, sedangkan pada viskositas tinggi dapat digunakan sebagai *disintegrant*. Metilselulosa dapat ditambahkan dalam preparasi tablet *sustained release*. Pada penggunaan metilselulosa sebagai matrik pada tablet *sustained release* dapat digunakan konsentrasi 5,0-75,0% (Allen and Luner, 2006).

d. Avicel

Avicel (*microcrystallin cellulose*) pemerianannya berupa serbuk putih yang tidak berbau dan tidak berasa. Nama lainnya adalah *celek*, *cellulose gel*, *chelpere*, *emcocel*, *fibrocel* dan *pharmacel* dengan rumus kimia $(C_6H_{10}O_5)_n$ (Galichet, 2006).

e. Magnesium stearat

Magnesium stearat mengandung tidak kurang dari 6,5% dan tidak lebih dari 8,5% MgO, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan, pemerianannya berupa serbuk halus, putih, licin dan mudah melekat pada kulit, bau lemah khas, praktis tidak larut dalam air, dalam *etanol* (95%) *P*, dan dalam *eter P* (Anonim, 1995).

E. Landasan Teori

Dari penelitian Dumiyati (2007) menunjukkan bahwa etilselulosa dapat mengurangi pelepasan obat pada sediaan tablet lepas lambat sehingga pelepasan obat dari matrik etilselulosa mengikuti kinetika orde nol dengan mekanisme kombinasi difusi dan erosi. Suprpto dan Zulkarnain (2002) etilselulosa merupakan matriks yang tidak larut dalam air. Lapisan etilselulosa merintangi penetrasi cairan ke dalam matriks dan juga difusi obat keluar matriks sehingga proses difusi obat keluar matrik menjadi lambat. Penggunaan etilselulosa sebagai matrik menunjukkan bahwa kenaikan konsentrasi etilselulosa sampai 10% menyebabkan penurunan kecepatan pelepasan obat, namun penambahan konsentrasi lebih lanjut justru menaikkan kembali pelepasan obat dari matrik.

Polimer hidrofilik secara luas digunakan dalam formulasi bentuk sediaan lepas lambat (*sustained release*) peroral, diantaranya adalah metilselulosa. Pengontrolan pelepasan obat dengan polimer hidrofilik dilakukan dengan penetrasi air membentuk *gel layer* dengan *hydration* oleh polimer dan difusi obat menjadi lambat (Lordi, 1986)

Matrik dalam sediaan lepas lambat berperan sebagai *release controlling agent* yaitu sebagai pengontrol pelepasan bahan aktif pada sediaan (Collet and Moreton, 2002). Pada penggunaan etilselulosa sebagai matrik tunggal, sudah menunjukkan pola pelepasan yang baik, namun Etilselulosa merupakan matrik yang memiliki kelarutan yang rendah sehingga penetrasinya kurang baik. Penambahan bahan yang larut air dapat digunakan untuk memodifikasi kecepatan pelepasan obat. Oleh karena itu etilselulosa perlu dikombinasi dengan matrik yang

bersifat hidrofilik seperti metilselulosa sehingga dapat meningkatkan kelarutan dan penetrasinya.

Kombinasi ini diharapkan mampu menghasilkan sediaan tablet *sustained release* yang mengontrol pelepasan obat yang mengikuti kinetika orde nol, sehingga dapat mempertahankan konsentrasi obat dalam jangka waktu yang lebih lama dan tidak fluktuatif, selain itu penggunaan matrik etilselulosa dan metilselulosa bertujuan untuk mendapatkan formula tablet *sustained release* teofilin yang baik dilihat dari sifat fisik dan pelepasan obatnya.

F. Hipotesis

1. Peningkatan jumlah kombinasi matrik etilselulosa 20cP dan metilselulosa akan mempengaruhi pelepasan tablet *sustained release* dengan menurunkan kecepatan pelepasan obat dengan pola pelepasan yang mengikuti orde nol.
2. Pada kombinasi etilselulosa 20cP dan metilselulosa pada perbandingan tertentu dapat membentuk sediaan tablet matrik *sustained release* teofilin dengan sifat fisik tablet yang optimum dan pola pelepasan obat yang mengikuti orde nol.